Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Tübingen.
Vorstand: Prof. Dr. P. Linser.

Die Bedeutung der Meinicke Klärungsreaktion nach Erfahrungen der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt

von

Josef Heinrich Weiterschau
aus Klopodia (Banat)

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
Verlag Franz Pietzcker, Tübingen.
1932

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Haffner
Berichterstatter: Prof. Dr. Linser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der serologischen Diagnostik der Lues unterscheidet man heute zwei grundverschiedene Prinzipien, nämlich erstens die der Komplementbindungsreaktion nach Wassermann und zweitens die der Fällungs- oder Flockungsreaktionen.

Die Wassermannsche Komplementbindungsreaktion ist die kompliziertere, da man bei ihr als Indikator das hämolytische System benötigt. Die inneren Vorgänge der Reaktion sind bis zum heutigen Tage noch nicht restlos geklärt. Mit Sicherheit steht jedoch fest, daß die Lipoide dabei von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Von den Fällungs- und Flockenreaktionen erwiesen die Müllersche Ballungsreaktion und die Kahnsche Probe bei der Serologenkonferenz in Kopenhagen 1928 in Bezug auf Schärfe und Spezifität eine erhebliche Überlegenheit über die Wassermannsche Reaktion und deren Abarten. Die Müllersche Ballungsreaktion ist nach 7—24 Stunden ablesbar, die Kahnsche Probe dagegen ist eine Schnellreaktion, die schon nach wenigen Stunden das Resultat anzeigt. Nach Meinicke hat die letztere jedoch den Nachteil, daß sie besonders bei schwach positiven Resultaten schwer abzulesen ist. In der Literatur der letzten Zeit haben beide Reaktionen weitgehende Anerkennung gefunden.

Hierbei muß die Zuverlässigkeit der Müllerschen Ballungsreaktion bei den Untersuchungen des Liquors ausdrücklich hervorgehoben werden. Denn wie wir aus unserem eigenen Untersuchungsmaterial ersehen werden, kann die Meinicke Klärungsaktion bei aller Wertschätzung für ihre Brauchbarkeit zu Blutproben in ihrer jetzigen Form für Liquoruntersuchungen noch nicht als zuverlässige Probe Verwendung finden. Dagegen zeigt die Müllersche Ballungsreaktion nach Kruspe in 16 % mehr positive Resultate bei sicherer Lues des Zentralnervensystems an als die Wassermannsche Reaktion. Demnach muß die Müllersche Ballungsreaktion als die brauchbarste Kontrollreaktion für Liquoruntersuchungen bezeichnet werden.

Die Meinicke Klärungsreaktion gehört zu den Fällungs- und Flockungsreaktionen. Nachdem Ernst Meinicke in der Festschrift für W. Kolle („Arbeiten aus dem Staatsinstitut für experimentelle Therapie und dem Georg-Speyer-Hause zu Frankfurt a. M. Heft 21") über seine neue Klärungsreaktion berichtet

hat, beschrieb er im Januar 1929 in der „Klinischen Wochenschrift" die Technik der Reaktion genauer. Seine neue Methode reihte er mit der Kahnschen Probe und der Müllerschen Ballungsreaktion in die Gruppe der besonders scharf anzeigenden Syphilisreaktionen ein. Schon damals konnte er darauf hinweisen, daß die neue Reaktion bei Syphilisfällen an Reichweite der Kahnschen Probe erhebelich überlegen ist.

Das Prinzip der Meinicke Klärungsreaktion besteht darin, daß bei Mischung von positivem Serum mit einem durch Tolubalsam verstärkten Organextrakt innerhalb 24 Stunden eine starke Flockung mit anschließender Sedimentierung dieser Flocken eintritt, so daß die anfänglich milchig trübe Reaktionsflüssigkeit sich völlig klärt.

Verfügt man über etwas größere Serummengen, so setzt man eine Makro-Mikroprobe an. Man gibt 0,2 ccm Serum in Reagensröhrchen von etwa 8 cm Länge und genau 1 cm lichter Weite, pipettiert 0,5 ccm der Extraktverdünnung mit 0,03 % Sodagehalt hinzu und schüttelt die Versuchsgestelle gut durch. Unmittelbar nach dem Schütteln entnimmt man aus den einzelnen Versuchsröhrchen je einen Tropfen der Reaktionsflüssigkeit und bringt ihn auf einen geraden Objektträger. Man benutzt dazu am zweckmäßigsten einfache, nicht graduierte Glasröhrchen von etwa 15 cm Länge und 2 mm lichter Weite, die an beiden Enden ganz gerade abgeschnitten und glatt geschmolzen, aber nicht ausgezogen sind. Man stellt diese Röhrchen in die Reagensgläser, verschließt bei der Entnahme einer Mikroprobe das betreffende Röhrchen oben mit dem Zeigefinger, setzt es mit dem unteren Ende senkrecht auf den Objektträger auf und beschreibt unter leichtem Lüften des Zeigefingers auf dem Objektträger einen kleinen Kreisbogen von etwa 5 mm Durchmesser. Man erzielt auf diese Weise schöne, gleichmäßige, flache Tropfen, während man ohne die kreisförmige Bewegung zu runde, kugelige Tropfen erhält, die sich nicht so gut ablesen lassen, wie flache.

Die gut gereinigten Objektträger hat man vorher je nach der Zahl der zu untersuchenden Sera in gleichgroße Felder eingeteilt. (Fettstift oder Merk-scher Diamanttinte). Die Präparate kommen für 1 Stunde in die feuchte Kammer und werden dann mikroskopiert mit einer etwa 60fachen Vergrößerung.

Will man den Versuch auch am nächsten Tage als Makroreaktion ablesen, so fügt man nach Entnahme der Mikrotropfen den einzelnen Reagensröhrchen je 0,1 ccm einer 0,1 %igen Salzsäurelösung hinzu, schüttelt sofort wieder gut durch und läßt die Versuchsgestelle bis zum anderen Tage bei einer Temperatur von 20 Grad stehen.

Im positiven Falle ist dann während dieser Zeit eine starke Sedimentierung und vollkommene Klärung der Flüssigkeitssäule eingetreten. Bei negativen Seren ist die Flüssigkeit vollkommen undurch-

sichtig, milchig trübe geblieben. Bei schwach positiven Seren ist die Klärung nicht vollkommen, die Flüssigkeit vielmehr nur dem oder weniger durchsichtig. Als zweifelhaft sind diejenigen Reaktionen zu buchen, bei denen keine deutliche Klärung, sondern nur eine gewisse Aufhellung eingetreten ist.

Bewertung bei der Mikroprobe; im negativen Fall sieht das Gesichtsfeld gleichmäßig gekörnt aus und hat einen gelb-grünlichen Farbton. Bei stark positiven Seren haben sich die Körnchen zu ganz dicken, fast schwarzen Flocken und Schollen zusammengeballt und lassen leere helle Zwischenräume zwischen sich frei. Bei schwach positiven Reaktionen sind die Flocken kleiner und die Zwischenräume zwischen ihnen noch mehr oder weniger von Körnchen angefüllt. Zeigt das Bild nur eine ungleichmäßige Körnelung, so ist die Reaktion als zweifelhaft zu bezeichnen.

Krontrolle; gleich ausführen nur ohne Serum.

Herstellung der Extraktverdünnung; der Extrakt wird 10 fach verdünnt, zur Verdünnung benutzt man 3,5 % Na Cl Lösung + 0,03 % Soda. Beide Flüssigkeiten erwärmt man getrennt in einem Wasserbad bis sie die Temperatur von 55—56 Grad erreicht haben, dann mischt man und gibt die frisch bereiteten Extraktverdünnungen nochmals für zwei Minuten in das Wasserbad zurück und verwendet sie erst dann zu den Versuchen.

Die Tatsache, daß eine Anzahl stark positiver Sera in der Meinicke Klärungsreaktion anfänglich negativ reagierten, während diese Sera mit allen anderen Proben stark positiv ausfielen, veranlaßte Meinicke kurze Zeit darauf, die diesbezüglichen Vorschriften zu verbessern. Er führte an, daß der Grund dieses Versagens nicht etwa in einer mangelnden Empfindlichkeit der Klärungsreaktion zu suchen sei, sondern gerade im Gegenteil, in ihrer besonders großen Schärfe, weil die Klärungsreaktion die stark positiven Sera wegen der sehr großen Anzahl der Reagine nicht bestmöglich angibt.

Aus diesem Grunde sollen die Sera vor dem Versuche durch Verdünnen mit einer Kochsalzlösung abgeschwächt werden. Den besten Erfolg konnte Meinicke erzielen, wenn er mit einem 1:2 verdünnten Serum die Proben ausführte und die Verdünnung des Serums und die Extraktsuspension mit einer 3,5 % Kochsalzlösung, die 0,05 % Soda enthielt, herstellte.

Im November desselben Jahres gab Meinicke noch weitere technische Angaben und Abänderungen an. Gleichzeitig berichtet er über seine Erfahrungen bei 3000 Vergleichsuntersuchungen mit der Kahn'schen Probe, der Wassermann'schen Reaktion und Meinicke Trübungsreaktion. Die dabei erzielten Resultate waren folgende:

Von den 3000 Proben waren 1210 von Syphilispatienten.

Rund 65 % wurde von der Wassermann'schen Reaktion und

der Meinicke Trübungsreaktion angezeigt. Rund 99 % dagegen durch die neue Klärungsreaktion und die Kahn'sche Probe. Von diesen 99 % brachte die Kahn'sche Probe 91 % heraus, während die Meinicke Klärungsreaktion 97 % anzeigte. Das Krankenmaterial entstammt im wesentlichen aus den Beratungsstellen für Geschlechtskranke der Landesversicherungsanstalt Westfalen.

Auch Beyreuther, Lloyd und Hohn fanden eine ausgesprochene Überlegenheit der Meinicke'schen Klärungsreaktion, gegenüber der Wassermann'schen Reaktion. Saito stellte die Meinicke'sche Klärungsreaktion auf Grund seiner Untersuchungen der Kahn'schen Reaktion gleich.

Werther und Baars berichteten über 885 Sera, die gleichzeitig mit der Wassermann'schen, der Kahn'schen (K. R.) und der Meinicke Klärungsreaktion (M.K.R.) untersucht wurden. —
771 Proben = 87 % stimmten in den 3 Reaktionen überein.
114 Proben = 13 % fielen verschieden aus.

Von den letzteren waren in 100 Proben Wa.R. negativ, K.R. positiv, M.K.R. positiv, in 14 Proben: Wa.R., K.R. positiv, M.K.R. negativ, Die Fällungsreaktionen zeigten also in diesem Falle die weitaus grössere Empfindlichkeit im Verhältnis zur Wassermann'schen Komplementbindungsreaktion.

In Bezug auf die von Saito erzielten Resultate weist Meinicke mit besonderem Nachdruck darauf hin, daß es mit keiner der beiden Proben gelingt, alle Syphilisfälle zu erfassen und daß er es deshalb für unberechtigt hält, wenn nur mit einer derselben, wie z. B. mit der Kahn'schen Probe, mit Ausschluß aller andern Syphilisreaktionen (auch der Wassermann'schen Reaktion), gearbeitet wird, wie dies bei einigen amerikanischen Untersuchungslaboratorien der Fall ist.

Zu den Abänderungen, die Hohn und Laubenheimer noch im Jahre 1929 angaben, konnte Meinicke sich nicht entschließen, da er dabei die außerordentlich leichte Ablesbarkeit auf Kosten einer schnelleren Ablesbarkeit hätte aufgeben müssen. Denn von allen andern Pflockungsreaktionen hat noch keine außer der Müller'schen Ballungsreaktion II. die leichte Ablesbarkeit der Wassermann'schen Reaktion in dem Maße erreicht, wie gerade die Meinicke Klärungsreaktion.

In Anlehnung an seine Trübungsreaktion hat Meinicke seine Klärungsreaktion zu einer Mikro-Schnellreaktion ausgearbeitet, die der Trübungsreaktion im Ablesen bei weitem überlegen sein sollte. Die verbesserte Mikro-Technik bschrieb er dann in der „Dermathologischen Wochenschrift" vom Oktober 1930.

Mit dieser Mikro-Technik kann man schon eine Stunde nach dem Ansetzen der Reaktion das fertige Resultat ablesen. Besonders in den Fällen, wo nur geringe Blutmengen zur Verfügung stehen, ist die Mikro-Reaktion von besonderem Werte, da man bereits mit einer

Öse voll Blut auskommt, die Mikro-Reaktion wird auch dadurch noch vereinfacht, daß man zu ihrer Ausführung keinen Brutschrank benötigt. Um die beste Versuchstemperatur von etwa 20° C zu erzielen, kann man die Temperatur der feuchten Kammer während der einstündigen Reaktionszeit entweder durch Verwendung von heißem Wasser oder einer Kältemischung leicht regulieren.

Auch die Mikro-Reaktion fand schnell Anerkennung. So sagt Erich Hoffmann über die Meinicke-Mikro-Schnellreaktion folgendes: „Die Mikro-Schnellreaktion nach Meinicke, ist, soweit unsere Untersuchungen bisher ein Urteil zulassen, eine sehr brauchbare, einfache Probe, die sowohl beim Menschen wie auch beim Tier an kleinsten Blutmengen in kürzester Frist (1 Stunde) einwandfrei Ergebnisse ermöglicht. Die selbst mit bloßem Auge erkennbare Reaktion scheint auch für die Beurteilung des Tierversuchs einen bemerkenswerten Fortschritt, da sie auch bei Affen, Kaninchen und Mäusen hinreichend spezifisch und anderen Proben gleichwertig oder überlegen sein dürfte." In dem vorliegenden Tübinger Material ist es auffallend, daß beim Vergleich der Mikro- und Makro-Reaktion die erstere eine größere Anzahl positiver Syphilissera anzeigt, als die Makro-Reaktion. Die Makro-Reaktion war andererseits in einer ganzen Reihe von Fällen, die in der Mikro-Probe nur schwach positiv reagieren, stark positiv.

Da sich die diesbezüglichen Vergleichsuntersuchungen auf nur positive Syphilissera beziehen, konnten hierfür nur diejenigen Sera berücksichtigt werden, die von unserem eigenen Krankenmaterial entstammen und deshalb auch klinisch sichere Diagnosen aufwiesen.

Tabelle I

Vergleich zwischen der **Makro** und **Mikro** Meinicke-Reaktion.		
290 kombinierte M.K.R. Proben.		
Makro u. Mikro M.K.R. positiv	218	75,3 %
Makro u. Mikro M.K.R. negativ	5	1,7 %
Makro M.K.R. stärker	45	15,5 %
Mikro M.K.R. stärker	11	3,8 %
Makro M.K.R. positiv, Mikro M.K.R. negativ	3	1,0 %
Makro M.K.R. negativ, Mikro M.K.R. positiv	8	2,7 %
Summe		100 %

Aus der Tabelle I geht deutlich hervor, daß die Makro-Probe quantitativ der Mikro-Reaktion bei weitem überlegen ist, während andererseits die Mikro-Reaktion qualitativ überlegen ist. Denn die Makro-Reaktion war in 15,5 %, die Mikro-Reak-

tion nur in 3,8 % stärker. Die Makro-Reaktion zeigte andererseits 97,3 %, die Makro-Probe nur in 95,6 % die Syphilis an.

Meinicke konnte schon frühzeitig diese Feststellungen bei seinem Untersuchungsmaterial machen, und er führt diese Tatsache darauf zurück, daß die Mikro-Reaktion die beginnende Flokkung erfaßt, die Makro-Probe dagegen die Sedimentierung der Flocken und die gleichzeitige Klärung der Flüssigkeit.

Zusammenfassend muß daher gesagt werden, daß obwohl in der größten Anzahl die Fälle die Makro-Probe mit der Mikro-Probe übereinstimmt, die Sicherheit für das Erfassen der Syphilissera durch Kombination beider Proben erweitert wird.

Die folgenden bearbeiteten Zahlen stammen aus dem Laboratorium der Universitäts-Hautklinik-Tübingen. Das Material umfaßt 3137 Blutuntersuchungen und 498 Liquoruntersuchungen. Einerseits wurden dabei die Wassermann'sche Komplementbindungsreaktion, andererseits die Meinicke Makro-Klärungsreaktion und Mikro-Schnellreaktion ausgeführt. Außerdem wurde noch Sachs-George-Reaktionen angestellt.

Tabelle II

3137 Blut-Untersuchungen.					
18 Proben unbrauchbar.					
599 positiv.					2520 negativ.
	Wa.R.	%	S.G.R.	%	
M.K.R. identisch	227	38 %	102	17 %	
M.K.R. schwächer	35	5,8 %	13	2,2 %	
M.K.R. stärker	100	16,7 %	230	38,4 %	
M.R.K. —, Wa. u. S.G.R. —	12	2 %	5	0,8 %	
M.K.R. + Wa. u. S.G.R. —	225	37,5 %	249	41,6 %	
Summe	599	100 %	599	100 %	

Tabelle II zeigt einen Überblick über das Gesamtmaterial. Die hervorragende Überlegenheit Meinickes Klärungsreaktion geht zur Genüge hieraus hervor.

Von 599 Luespatienten zeigten:

die Wassermann-Reaktion: . . . . . 62 %

die Meinicke-Klärungsreaktion: . . . . . 98 %

die Sachs-Georgi-Reaktion: . . . . . 58,4 % an.

Besonders möchte ich hierbei noch hervorheben, daß in der Tübinger Hautklinik stets die „Original-Wassermann"-Methode ausgeführt wurde. An dieser Methode wurde vor allem aus der Erwägung festgehalten, daß der Ausfall dieser Reaktion ein wichtiger Gradmesser für den Einfluß der Therapie auf die Heilung der Erkrankung ist.

Meinicke führt in der „Dermatologischen Wochenschrift" 1930, Nr. 42 zwei Statistiken an, die im wesentlichen mit unseren Ergebnissen übereinstimmen.

In der ersten Statistik reagierten von 969 Untersuchungen mit allen Proben 530 Proben negativ, in zumindest einer Probe 439 Sera positiv.

Von den letzteren waren 16 Fälle unbrauchbar. Von den restlichen 423 sicheren Luesfällen versagte

die Meinicke-Trübungsreaktion in . . . . . 25 %,
die Müller'sche Ballungsreaktion II in . . . . 21 %,
die Wasserman'sche (Wadsworth) Reaktion in 15 %,
die Meinicke Klärungsreaktion Makro-Probe in 9 %,
die Meinicke Mikro-Probe in . . . . . 4 %.

Die kombinierte Mikro- und Makro-Meinicke-Reaktion versagte dagegen nur in 3 % aller Fälle.

In der zweiten Statistik über mehr als 12000 Proben erzielte Meinicke folgende Resultate: Am schwächsten war stets die mit der „Originaltechnik" ausgeführte Wassermann'sche Reaktion mit 25—30 % Versagern. Ihr folgte die Meinicke-Trübungsreaktion mit 20—25 %, dieser die Müller'sche und Kahn'sche Probe mit 15—20 %, dann die Wassermann'sche Reaktion mit amerikanischen Extrakten durchschnittlich mit 15 % und die kombinierte Meinicke-Makro- und Mikro-Reaktion mit nur 3—10 % Versagern.

Wenn man im gleichen Sinne, wie Meinicke es in seinen beiden soeben angeführten Statistiken getan hat, die Ergebnisse des eigenen Materials untersucht, so findet man, daß die Wassermann'sche „Original-Reaktion" in 37,5 %, die Sachs-Georgische Reaktion in 41,6 %, während die kombinierte Meinicke Mikro- und Makro-Reaktion in nur 2 % der Fälle versagte.

Nicht so gut sind die Resultate der Meinicke-Klärungsreaktion bei Liquoruntersuchungen. So ergaben sich bei den eigenen Untersuchungen, die 498 Liquores umfaßten, schlechtere Resultate. Die folgende Tabelle III gibt hierüber näheren Aufschluß.

Tabelle III

498 Liquor-Untersuchungen.			
95 positiv.			403 negativ.
	Wa. R.	%	
M.K.R. identisch	42	44,2 %	
M.K.R. schwächer	31	32,8 %	
M.K.R. stärker	4	4,2 %	
M.K.R. —, Wa. +.	10	10,5 %	
M.K.R. +, Wa. —.	8	8,3 %	
Summe	95	100 %	

Wenn auch aus Tabelle III die qualitative Unterlegenheit der Meinicke Klärungsreaktion nicht so sehr ins Auge fällt (2,2 %), so muß immerhin die Tatsache berücksichtigt werden, daß nach Kruspe die Müller'sche Ballungsreaktion in 16 % der Fälle mehr positive Luesfälle anzeigt, als die Wassermann'sche Reaktion. Im eigenen Material zeigte die Wassermann'sche Reaktion in 91,7 % richtig an, die Meinicke Klärungsreaktion dagegen in nur 89,5 %.

Trotz des verhältnismäßig kleinen Liquormaterials geht dagegen die quantitative Unterlegenheit der Meinicke Klärungsreaktion sehr deutlich hervor. In 32 % der Fälle war die Meinicke Klärungsreaktion schwächer als die Wassermann-Reaktion.

Das sind Nachteile, die vorerst die Meinicke Klärungsreaktion als Kontrollreaktion für Liquoruntersuchungen nicht geeignet erscheinen lassen.

Von den Klärungs- und Flockenreaktionen muß heute die Müller'sche Ballungsreaktion als die sicherste Kontrollreaktion für Liquoruntersuchungen angesehen werden.

Aus diesen Erwägungen heraus wurde im Laboratorium der Tübinger Hautklinik die Meinicke Klärungsreaktion bei Liquorproben fallen gelassen und dafür die Müller'sche Ballungsreaktion eingeführt.

Hier seien einige Bemerkungen über die sogenannte Überempfindlichkeit der Meinicke-Klärungsreaktion angeschlossen. Man wird ohne weiteres die Möglichkeit zugeben müssen, daß bis zum Negativwerden einer besonders scharfen Reaktion die Kranken unnötigerweise lange mit den nichtindifferenten antiluischen Mitteln behandelt werden könnten. Unser eigenes Material

reicht natürlich nicht aus, um zu dieser Frage einwandfrei Stellung nehmen zu können. Man wird auch nicht fehlgehen, wenn man behauptet, daß für die Beantwortung dieser Frage die bisherigen gesamten Erfahrungen ebenfalls noch nicht ausreichen. Darum sollte diese Frage vorläufig offengelassen werden.

Andererseits wird aber die Meinicke Klärungsreaktion eben wegen dieser sogenannten Überempfindlichkeit in diagnostischer Hinsicht bei schon behandelten Fällen, bei Primäraffekten, bei Lues latens, bei der kongenitalen Lues, bei Syphilis des Zentralnervensystems den übrigen Proben vorzuziehen sein. Diese Tatsachen gehen aus dem eigenen Material sehr deutlich hervor. In Tabelle IV wurden nur diejenigen Erkrankungsfälle berücksichtigt, bei denen die genaue Diagnose bekannt war.

Tabelle IV

296 Blut-Proben. — 89 Liquor-Proben.									
	Lues I.	Lues II.	Lues III.	Lues cong.	Lues cer. spin.	Lues lat.	Lues cereb.	Tabes und Paral.	Früher Lues
M.K.R. + Blut: S.G.R. +	16	46	19	16	7	36	7	27	—
Wa.R. + Liquor:	—	4	3	7	—	31	2	29	—
M.K.R. + Blut: S.G.R. —	1	1	—	5	2	11	—	2	—
Wa.R. + Liquor:	—	—	—	—	—	—	—	—	—
M.K.R. — Blut: S.G.R. +	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Wa.R. + Liquor:	—	1	—	—	—	—	—	—	—
M.K.R. + Blut: S.G.R. —	10	2	5	4	—	45	5	3	14
Wa.R. — Liquor:	1	—	1	—	1	1	1	2	—
M.K.R. — Blut: S.G.R. —	—	—	—	—	1	3	—	—	—
Wa.R. + Liquor:	—	—	—	1	1	2	—	—	—
M.K.R. + Blut: S.G.R. +	—	1	2	1	1	1	1	—	—
Wa.R. — Liquor:	—	—	1	—	—	—	—	—	—
M.K.R. — Blut: S.G.R. +	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Wa.R. — Liquor:	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summe:	28	55	31	34	13	130	16	64	14

Die deutliche Überlegenheit der Meinicke Klärungsreaktion ergibt sich so im Primärstadium und ganz besonders auch bei Lues latens, ferner bei Lues III, Lues congenita und Lues cerebri. Im Primärstadium werden elf von 28, bei Lues latens 46 von 130, bei Lues III 6 von 31, bei Lues congenita 4 von 34, und bei Lues cerebri 6 von 16 sicheren Luesfällen nur von der Meinicke Klärungsreaktion angezeigt.

Weitgehende Übereinstimmung der versschiedenen Reaktionen herrscht bei Lues II, Tabes und Paralyse. Bei Lues II wurden 53 von 55, bei Tabes und Paralyse 59 von 64 sicheren Luesfällen übereinstimmend angezeigt.

Im Zusammenhang damit muß noch besonders hervorgehoben werden, daß die Wassermann-Reaktion in Bezug auf die Sicherheit der Beurteilung des Ausfalls einer Probe bislang als überlegen dastand und, daß die übrigen Reaktionen in dieser Hinsicht sich mit der Wassermann-Reaktion nicht messen konnten. Die Müller'sche Ballungsreaktion kam ihr in diesem Vorzug nahe. Durch die Schaffung der Meinicke Klärungsreaktion haben wir jetzt neben der Müller'schen Ballungsreaktion II., eine neue Untersuchungsart, die mit derselben Sicherheit beurteilt werden kann wie die Wassermann-Reaktion.

Wie bei allen anderen Reaktionen, ist auch bei der Meinicke Klärungsreaktion von besonderem Interesse der Grad der Spezifität. Um das eigene Material zu dieser Frage übersichtlich zu gestalten und um in den Diagnosen sicher zu gehen, wurden auch in diesem Falle diejenigen serologischen Untersuchungen, die an den Kranken der hiesigen Hautklinik vorgenommen wurden, von denjenigen Untersuchungen, die uns zur Untersuchung zugesandt wurden, getrennt.

Die Tabellenübersicht Tabelle V (Seite 13) gestattet einen Überblick über die Resultate, die in der bisherigen Literatur in Bezug auf die Unspezifität der Meinicke Klärungsreaktion erschienen sind, so wie über die eigenen einschlägigen Ergebnisse.

Der eigene Prozentsatz der unspezifischen Untersuchungsausfälle von 0,65 % bezieht sich nur auf Blutsera. Demnach konnte Meinicke überhaupt keine Unspezifität seiner Klärungsreaktion feststellen. Er gibt aber ohne weiteres zu, daß eine solche in einem verschwindenden Prozentsatz durchaus möglich ist. Andererseits sehen wir, daß Reichel einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz von 3,4 % finden konnte. Diese Differenzen aber deuten nicht viel. Denn die Zahlen sämtlicher Untersucher, auch wenn die Zahlen mehrere Tausende betragen, sind zur Bestimmung eines derartigen Prozentsatzes noch immer viel zu klein.

Bei der Beurteilung der Prozentzahlen ist in einem besonderen Maße das Material des Untersuchers nicht außer Acht zu lassen. Bei

Tabelle V

Resultate über die Unspezifität der M. K. R.	
Meinicke	0 %
Beyreuter	0,2 %
Pels Leusden	0,3 %
Weiterschau	0,65 %
Hauck	0,5 – 0,76 %
Doleschal und Kussing	0,8 %
Sainz de Aja	1,0 %
Marquardt	1,3 %
Tobon Zuluaga	2,08 %
Reichel	3,4 %

kleinen Zahlen können Krankheiten, bei denen z. B. eine positive Wassermann-Reaktion und vielleicht auch eine positive Meinicke-Reaktion zu erwarten ist, wie Lepra, Framboesie, Malaria, Scharlach usw., den Prozentsatz wesentlich verändern. Dies ist besonders dann der Fall, wenn diese Erkrankungen häufiger zur Untersuchung gelangen, oder wenn man, wie es bei dem eigenen Material der Fall war, auf die Untersuchung derartiger Seren besonderen Wert gelegt hat. So haben wir im Gegensatz zu Meinicke positive Meinicke Klärungsreaktionen unspezifischer Art z. B. bei Lepra und Malaria häufiger gefunden.

Aus diesen Tatsachen heraus wird man Meinicke zustimmen müssen, wenn er behauptet, daß eine erhöhte Schärfe unabhängig ist von der Spezifität, daß die scharfe Einstellung keineswegs eine größere Anzahl unspezifisch positiver Sera bedingt.

Hier muß noch ein besonderer Vorzug der Meinicke Klärungsreaktion hervorgehoben werden, nämlich der, daß auch weitgehend zersetzte und hämolytische Sera, die bei der Wassermann'schen und der Sachs-Georgi Probe Eigenhemmungen und Eigenflockungen ergeben, noch einwandfreie Ergebnisse liefern.

Aus dem eigenen Material geht deutlich hervor, daß verglichen mit der Wassermann- und der Sachs-Georgi-Reaktion die Meinicke Klärungsreaktion an Schärfe wie auch in sonstiger Hinsicht weitaus an der ersten Stelle steht. Von Bedeutung ist darum die Frage, ob eine so scharfe Reaktion überhaupt erwünscht ist?

Diese Frage muß unter allen Umständen bejaht werden. Wir haben beobachtet, daß die Meinicke Klärungsreaktion schon am 26. Tage nach der Infektion stark positiv sein kann, gegenüber 5 bis 6 Wochen bei der Wassermannschen Reaktion. Das frühzeitige positive serologische Ergebnis wird besonders dann noch an Bedeutung gewinnen, wenn das Ulcus atypisch ist, oder wenn der Spirochätennachweis wegen einer vorhergehenden Salbenbehandlung schwierig oder unmöglich gemacht wurde. Denn in therapeutischer Hinsicht wird es besonders bei den Frühstadien nicht gleichgültig sein, ob man mit der antiluischen Kur eine Woche früher oder später beginnt.

Andererseits muß hervorgehoben werden, daß in späteren Stadien der Lues besonders nach gründlicher Behandlung weitere Kuren nur auf Grund eines positiven Meinicke sicherlich verfehlt sind.

Auch Müller und Rottmann haben sich dahingehend ausgesprochen.

In diesem Zusammenhang möchte ich folgende Krankengeschichte anführen:

Patientin K..., 38 Jahre alt, kommt zur Behandlung ihrer Krampfadern in die Klinik. Nie ernstlich krank gewesen, von einer geschlechtlichen Infektion ist nichts bekannt. Sie hat ein angeblich gesundes Kind und einen gesunden Gatten. Sie machte mehrere Fehlgeburten durch, jetzt steht sie im 6. Monat der Gravidität. Abgesehen von Krampfadern klinisch keine Besonderheiten. Die serologischen Untersuchungen ergaben:

Wassermann-Reaktion: negativ,
Sachs-Georgi-Reaktion: negativ,
Meinicke Mikro- und Makroreaktion: dreifach positiv.

Das Ergebnis der Meinicke Klärungsreaktion war sehr auffallend und man hätte es bei der sonst gesunden Frau als unspezifisch und gleichgültig aufgefaßt, wenn nicht die Fehl- bezw. Totgeburten gewesen wären. Bei genauer Prüfung konnte angenommen werden, daß ein Kind mazeriert geboren wurde. Auf Grund dieser Tatsachen wurde eine antiluische Kur vorgenommen. Während derselben blieb die Meinicke Klärungsreaktion dreifach positiv, die Wassermann-Reaktion ließ sich vorerst nicht provozieren. Erst gegen Ende der Kur wurden die Wassermann und Sachs-Georgi Reaktion schwach positiv.

Der Ehemann und das Kind wurden nun ebenfalls untersucht. Der erstere erwies sich als gesund, während das Kind eine dreifach positive Meinicke Klärungsreaktion hatte. Leider konnten bisher beim Kinde die übrigen Reaktionen nicht angesetzt werden.

Damit war es klar, daß es sich bei der Frau mit Sicherheit um eine Lues handelte und ebenso beim Kinde. Ohne die Klärungsreak-

tion wäre die Lues von Mutter und Kind nicht gefunden worden. Für die bestehende Gravidität war dieser Befund wegen der einzuleitenden Therapie von größter Tragweite.

Interessant ist auch der folgende Erkrankungsfall:

Die Kranke F..., 32 Jahre alt, wurde längere Zeit hindurch wegen Schwangerschaftsbeschwerden in einem auswärtigen Krankenhause behandelt. Da die zur serologischen Untersuchung hergesandte Blutprobe einen dreifach positiven Mikro- und Makro-Meinicke zeigte, die Wassermann Reaktion wie auch Sachs-Georgi negativ waren, wurden noch zweimal Blutproben eingesandt, um den Fall zu klären. Jedesmal wurde das gleiche Resultat gefunden. Von einer luischen Infektion war der Kranken nichts bekannt. Anamnestisch konnte man im Krankenhaus nichts verdächtiges finden. Wir baten darum, die Kranke uns zur Durchführung einer genauen Untersuchung herschicken zu wollen.

Die klinische Untersuchung ergab: rechts reflektorische Pupillenstarre, links reflektorische Pupillenträgheit, geringe Differenz der Pupillenweite und etwas Entrundung. Demnach bestand von Seiten der Augen in erster Linie der Verdacht auf eine beginnende Tabes.

Nach Durchführung einer Occipitalpunktion, konnten wir in Liquor folgende Resultate finden:

Nonne: positiv.
Pandy: positiv.
Zellen: 67/3.
Mastix: 22221100.
Goldsol: 23343322.
Wassermann: 0,75 = ++, 0,5 = +, 0,25 = —.

Die Blutprobe ergab noch immer unveränderte Resultate.

Ohne die Meinicke Klärungsreaktion hätte man in diesem Falle die Tabes incipiens übersehen, und die rechtzeitige Behandlung der Mutter und die rechtzeitige Untersuchung der Frucht versäumt.

Es ließen sich noch eine ganze Reihe ähnliche Krankengeschichten anführen. Diese beiden reichen jedoch schon aus, um die Wichtigkeit der Meinicke Klärungsreaktion zu zeigen, die in diagnostischer Hinsicht an die Spitze der Luesreaktionen zu stellen wäre.

Bekanntlich haben sich auf der serologischen Völkerbundskonferenz in Kopenhagen 1928 mehrere Forscher dahin ausgesprochen, daß man die Wassermann'sche Reaktion zu Gunsten der Müller-schen Ballungsreaktion II und der Kahn'schen Probe überhaupt aufgeben solle. Meinicke trat schon seinerzeit gegen diese Ansichten auf. Auf Grund seiner spätern statistischen Resultate wurde er in seiner Ansicht nur noch bestärkt. In der bereits obenerwähnten Statistik konnte er nämlich die Feststellung machen, daß die 3 %

Versager ausschließlich Fälle betreffen, die mit der schärfsten Modifikation der Wassermann Reaktion (Amerikanische Wadsworth-Reaktion) positiv reagieren, dagegen ließ die Meinicke Klärungsreaktion keinen einzigen Fall aus, der von der Müller'schen Ballungsreaktion angezeigt wurde.

Infolge der Verschiedenheit der Indicatoren ist es durchaus verständig, daß es Fälle geben muß, in denen sich Wassermann Reaktion und Flockungs-Reaktionen nicht decken. Meinicke und Saito fordern daher länger schon, daß stets mit verschiedenen Reaktionen von möglichst großer Schärfe gleichzeitig gearbeitet wird. Besonders erwünscht sei es dabei, Methoden verwenden zu können, die größere innere Verschiedenheiten aufweisen, auf der einen Seite also eine Komplementbindungsmethode (Wassermann), auf der andern Seite Flockungsreaktionen.

Wenn man die Resultate des eigenen Untersuchungsmaterials betrachtet, so wird man der Ansicht von Meinicke und Saito beipflichten müssen, jedoch mit einer Einschränkung.

Es wird nämlich nachdrücklich betont, daß von den verschiedenen Wassermann-Methoden nur die schärfste in Frage kommt. Meinicke hebt dies in seinen verschiedenen Arbeiten stets hervor. Auf Grund seiner reichen Erfahrung ist diese, die mit amerikanischen Extrakten ausgeführte Wadsworth-Methode. Während Meincke mit der „Original-Wassermann" 30 % Versager hatte, versagte die Wadsworth-Methode nur in 15 %. Wie es aus dem eigenen Untersuchungsmaterial hervorgeht, haben auch wir mit „Original-Wassermann" ähnliche Resultate erzielt, wie Meinicke. Bei uns versagte der „Original-Wassermann" in 37,5 %. Auf Grund dieser Tatsachen wird man darum die Ansicht von Meinicke nicht unterschätzen dürfen, denn es liegt ja ohne weiteres auf der Hand, daß in diagnostischer Hinsicht die verfeinerte Wadsworth-Methode bei weitem wertvoller ist als der „Original-Wassermann".

Wie jedoch in dieser Arbeit schon einmal erwähnt, galt bisher der „Original-Wassermann" erfahrungsgemäß als ein recht guter Gradmesser für die Therapie der Lues, daher wird man diesen nicht ohne weiteres aufgeben können.

Mit Rücksicht darauf, daß die diesbezüglichen Erfahrungen mit der Meinicke-Reaktion uns noch fehlen, wird man darum dieser Entscheidung am besten so aus dem Wege gehen, daß man den „Original-Wassermann" beibehält und daneben als Kontrollreaktion die Meinicke Klärungsreaktion ausführt.

Wenn man zusammenfassend die Bedeutung der Meinicke Klärungsreaktion beurteilt, so muß gesagt werden, daß Meinickes Verdienst in der Schaffung einer Untersuchungsmethode liegt,

bei der unte Benutzung von Tolubalsamextrakten leichte Ablesung der Resultate, hervorragende Schärfe und Reichweite vereinigt sind. Vor allem ist die technische Einfachheit der Methode für die Diagnose der Syphilis von größtem Werte geworden.

Es sei mir gestattet, meinem Chef, Herrn Professor Dr. Linser für die liebenswürdige Überlassung des Themas, Herrn Oberarzt Professor Dr. Memmesheimer für die Durchsicht der Arbeit und Herrn Dr. Vohwinkel für die mir gewährten Beratungen, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Beretvas. Die Serodiagnose der Syphilis mit aktiven Seren. Derm. Zeitschrift. 1928. Bd. 52. Seite 161.
2. Beyreuter. Die Meinickesche Klärungsreaktion. Klin. Wschr. 1929. Nr. 39.
3. Blumenthal und Jaffe. Versuche zur Verbesserung der Serodiagnostik der Lues. Derm. Zeitschr. 1928. Bd. 53. Seite 54.
4. Boas und Novel. Vergleichende Untersuchungen über die Σ- und die Wassermannschen-Reaktion. Derm. Zeitschr. 1928. Bd. 53. Seite 63.
5. Engelhardt. Über die Ursachen von Fehlergebnissen der Seroreaktionen nach Wassermann und Meinicke. Derm. Wschr. 1927. Bd. 84. S. 332.
6. Hauck. Die Meinickesche Klärungsreaktion, eine sehr brauchbare und leistungsfähige Untersuchungsmethode für die serologische Syphilisdiagnose. Derm. Wschr. 1931. Seite 379.
7. Hoffmann, E. Die praktische und wissenschaftliche Bedeutung der neuen Mikro-Schnellreaktion nach Meinicke. Derm. Zeitschr. 1931. Bd. 60. Seite 221.
8. Hohn. Die Klärungsreaktion von Meinicke. (MKR). Münch. Med. Wschr. 1929. Nr. 15. Seite 624.
9. Hopf. Wassermann- und Meinicke-Reaktion nach der Impfmalaria bei luesfreien Patienten. Derm. Wschr. 1928. Bd. 86. Seite 504.
10. Kahn. Über meine Flockungsreaktion bei Syphilis. Klin. Wschr. 1928. Seite 2014.
11. Kruspe. Blut und Liquoruntersuchungen mit der Müllerschen Ballungsreaktion. Dermat.Wschr. 1928. Bd. 87. Seite 1802.
12. Laubenheimer. Demonstration der Müller-Ballungsreaktion und der Meinicke-Klärungsreaktion. Ztr. Bl. d. Hautkr. 1929. Bd. 30. Seite 565.
13. Loewy. Erfahrungen mit der neuen Meinickeschen Klärungsreaktion. (MKR). Derm. Wschr. 1929. Bd. 88. Seite 869.
14. Martenstein. Die Ergebnisse der zweiten Laboratoriumskonferenz über die Serodiagnose der Syphilis in Kopenhagen. Derm. Wschr. 1930. Bd. 90. Seite 3.
15. Marquardt. Spirochätenextrakt als Antigen zur Wassermannschen Reaktion im Blut und Liquor. Derm. Wschr. 1930. Bd. 91. Seite 1591.
16. Meinicke. Meine Klärungsreaktion auf Syphilis. (MKR). Münch. Med. Wschr. 1929. Nr. 8. Seite 112.
17. Meinicke. Eine neue Syphilisreaktion. (MKR). Klin. Wschr. 1929. Nr. 3. Seite 112.
18. Meinicke. Die MKR als Mikro- und Schnellreaktion. Klin. Wschr. 1929. Nr. 23. Seite 1080.
19. Meinicke. Über die Notwendigkeit der Ergänzung der Wassermannschen Reaktion durch Flockungs- und Klärungsreaktionen. Derm. Wschr. 1930. Bd. 91. Seite 1564.
20. Meinicke. Meine Klärungsreaktion auf Syphilis. Münch. Med. Wschr. 1929. Nr. 47. Seite 1965.

21. Mühlpfordt. Über die Notwendigkeit, die Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Therapie und Prophylaxe einzuschränken. Derm. Wschr. 1927. Bd. 85. Seite 946.
22. Müller, O. und Rottmann. Über die klini. Bedeutung der M.K.R. im Vergleich mit der Wa.R. und M.T.R. (insbesondere die Frage der klinischen Beurteilung einer positiven M.K.R. bei negativer Wa.R. und M.T.R. Derm. Wschr. 1930. Bd. 91. Seite 1695.
23. Müller, R. Ballungsreaktion (Conglobation) mit luetischen Seris. Arch.
24. Navarro-Martin und Hombria. Neue Schnelltechnik mit Aktivf. Derm. u. Syph. Bd. 151. 1926. Seite 231.
serum für die Serodiagnose der Syphilis. Derm. Zeitschr. 1928. Bd. 54. Seite 245.
25. Pels/Leusden. Die Meinickesche Klärungsreaktion in der ärztlichen Praxis. Münch. Med. Wschr. 1930. Nr. 18. Seite 755.
26. Poehlmann. Über die Ballungsreaktion von R. Müller. Derm Wschr. 1928. Bd. 86. Seite 264.
27. Saito. Erfahrungen mit der Meinicke-Klärungs-Reaktion. Med. Klin. 1929. Nr. 39.
28. Schreus und Willens. Über den Ausfall der Bolzreaktion in den verschiedenen Stadien der Lues. Derm. Zeitschr. 1929. Bd. 56. Seite 8.
29. Tobon Zuluaga. Über die Meinickesche Klärungsreaktion zur Serodiagnose der Lues. Ztrbl. f. Derm. u. Syph. 1930. Bd. 35. Seite 290.
30. Werther und Baars. Das Verhältnis der Fällungs-Reaktionen (Kahn-Reaktion, Meinicke-Klärungs-Reaktion) zu der Wassermann-Reaktion bei 2500 Sera. Derm. Wschr. 1931. Bd. 92. Seite 61.

Lebenslauf.

Am 13. Nov. 1904 bin ich Josef Heinrich Weiterschau zu Klopodia im Banat geboren. Meine Eltern verzogen zwei Jahre darauf nach Werschetz, wo ich die Volksschule und anschließend die Oberrealschule besuchte. Nachdem die deutsche Realschule in meiner Heimatstadt gesperrt wurde, ging ich nach Hatzfeld, wo ich im Jahre 1923 die Reifeprüfung bestand.

Danach begann ich im Wintersemester 1923 in Tübingen das Medizinstudium. Im Frühjahr 1926 habe ich die ärztliche Vorprüfung bestanden. Mein klinisches Studium mußte ich aus finanziellen Gründen öfters unterbrechen. Im März 1931 habe ich hier das medizinische Staatsexamen bestanden. Seit dieser Zeit bin ich an der Tübinger Hautklinik tätig.